

日本国特許庁 28,10.2004  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日 2003年11月17日  
Date of Application:

出願番号 特願2003-386675  
Application Number:

[ST. 10/C]: [JP 2003-386675]

出願人 株式会社東洋新薬  
Applicant(s):

REC'D 16 DEC 2004

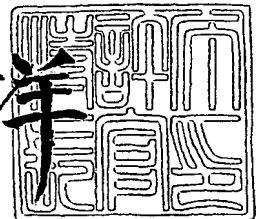
WIPO PCT

PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年12月 3日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小川 洋



【書類名】 特許願  
【整理番号】 P103T01179  
【提出日】 平成15年11月17日  
【あて先】 特許庁長官殿  
【発明者】  
    【住所又は居所】 福岡県福岡市博多区博多駅前2丁目19番27号 株式会社東洋  
                        新薬内  
    【氏名】 高垣 欣也  
【発明者】  
    【住所又は居所】 福岡県福岡市博多区博多駅前2丁目19番27号 株式会社東洋  
                        新薬内  
    【氏名】 森 貞夫  
【特許出願人】  
    【識別番号】 398028503  
    【氏名又は名称】 株式会社東洋新薬  
    【代表者】 服部 利光  
【代理人】  
    【識別番号】 100104673  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 南條 博道  
【手数料の表示】  
    【予納台帳番号】 050740  
    【納付金額】 21,000円  
【提出物件の目録】  
    【物件名】 特許請求の範囲 1  
    【物件名】 明細書 1  
    【物件名】 要約書 1  
    【包括委任状番号】 9807383

【書類名】 特許請求の範囲

【請求項 1】

プロアントシアニジンを含む肝臓内脂質蓄積抑制剤。

【請求項 2】

前記プロアントシアニジンが松樹皮抽出物中に含有される、請求項 1 に記載の脂質蓄積抑制剤。

【請求項 3】

前記松樹皮抽出物がオリゴメリックプロアントシアニジンを 30 重量%以上の割合で含有する、請求項 2 に記載の脂質蓄積抑制剤。

【書類名】 明細書

【発明の名称】 肝臓内脂質蓄積抑制剤

【技術分野】

【0001】

本発明は、プロアントシアニジンを含む成分とする肝臓内脂質蓄積抑制剤に関する。

【背景技術】

【0002】

高脂血症は、動脈硬化や脳卒中を引き起こす原因として注目されている症状の一つである。この高脂血症を抑制あるいは予防するために、血中の低密度リポタンパク質（LDL）を減らし、高密度リポタンパク質（HDL）を増やすことで、肝臓へのコレステロールの吸収を促進することが試みられている。

【0003】

このような目的で、例えば、特許文献1には、ヒアルロン酸およびフコダインを含む機能性食品が、特許文献2には、コレステロールエステル転移タンパク質の免疫原性エピトープを含有する組成物が、さらに特許文献3には、分離ダイズタンパク質およびダイズ繊維を含む栄養組成物が開示されている。

【0004】

このほかに、メバロチンあるいは特許文献4に記載のML-236B誘導体のように肝臓でのコレステロールの生合成を阻害する作用を有する化合物が知られている。また、特許文献5には、アシル-CoAコレステロールO-アシルトランスフェラーゼ（ACAT）阻害剤とHMG-CoA還元酵素阻害剤とを投与することにより、HDLが増加することが開示されている。さらに肝臓でのコレステロールの分解を促進し、または胆汁酸とともにコレステロールを排出するのを促進するようにして、体内のコレステロールなどの脂質を減らし、高脂血症を治療または予防する試みもなされている。

【0005】

しかし、これらの技術においては、肝臓での脂質代謝における負担が大きく、肝臓の機能の低下が生じる。例えば肝炎ウイルスの感染やアルコールの摂取、薬物投与などによる負荷によって、肝臓でのコレステロール代謝と吸収のバランスが崩れ、肝臓内への脂質の蓄積が亢進してしまい、脂肪肝を併発する恐れがある。肝臓に脂肪が蓄積した状態が続くと肝臓組織の壊死が起こり、壊死した組織部分への細胞の浸潤によって肝臓の繊維化が生じる（すなわち肝硬変が発症する）。このように、肝臓における脂質代謝は、生体内の健康を維持する上で重要な機能であり、肝臓への脂肪の蓄積は、結果として大きな疾病、疾患へとつながるおそれがある。

【特許文献1】 特開第2002-223727号公報

【特許文献2】 特表平第11-507910号公報

【特許文献3】 特表第2000-505308号公報

【特許文献4】 特公昭第61-13699号公報

【特許文献5】 特表平第11-515025号公報

【非特許文献1】 フォルチ J. ら (Folch J. et al), ジャーナル オブ バイオロジカルケミストリー (J.Biol.chem.), 226巻, 497-509頁

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

本発明の課題は、上記従来の問題点を解決することにある。その目的は、肝臓内への脂肪の蓄積を抑制する成分を含む肝臓内脂質蓄積抑制剤を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明者らは肝臓内の脂肪の蓄積を抑制する成分について鋭意検討を行ったところ、プロアントシアニジンに優れた肝臓内脂質蓄積抑制作用があることを見出し、本発明に至った。

## 【0008】

本発明の肝臓内脂質蓄積抑制剤は、プロアントシアニジンを含む。

## 【0009】

好適な実施態様においては、上記プロアントシアニジンは松樹皮抽出物中に含有される。

## 【0010】

好適な実施態様においては、上記松樹皮抽出物はオリゴメリックプロアントシアニジンを30重量%以上の割合で含有する。

## 【発明の効果】

## 【0011】

本発明によれば、プロアントシアニジンを含む肝臓内脂質蓄積抑制剤が提供される。この抑制剤は、肝臓への脂質の蓄積を抑制し、該肝臓内のコレステロール量並びに中性脂肪量を減少させることができる。そのため、医薬品、飲食物などに好適に使用され得る。

## 【発明を実施するための最良の形態】

## 【0012】

本発明の肝臓内脂質蓄積抑制剤は、プロアントシアニジンを含むし、さらに必要に応じて機能性成分、栄養成分、添加剤などを含有し得る。以下、本発明の肝臓内脂質蓄積抑制剤に含有される各成分、および本発明の肝臓内脂質蓄積抑制剤について説明する。なお、以下に説明する構成は、本発明を限定するものでなく、本発明の趣旨の範囲内で種々改変することができることは当業者に明らかである。

## 【0013】

## (1) プロアントシアニジン

プロアントシアニジンは、ポリフェノール類の一種であり、各種植物中に存在する縮合または重合（以下、縮重合という）したタンニンである。詳細には、プロアントシアニジンはフラバン-3-オールまたはフラバン-3, 4-ジオールを構成単位として縮重合した化合物群である。これらは、酸処理によりシアニジン、デルフィニジン、ペラルゴニンなどのアントシアニジンを生成することから、プロアントシアニジン名称が与えられている。

## 【0014】

プロアントシアニジンは、強力な抗酸化作用を有する化合物であり、植物の葉、樹皮、果物の皮もしくは種の部分に集中的に含まれている。具体的には、ブドウの種、松の樹皮、ピーナッツの皮、イチヨウ葉、ニセアカシアの果実、コケモモの果実などに含まれている。また、西アフリカのコーラナッツ、ペルーのラタニアの根、日本の緑茶にも、プロアントシアニジンが含まれることが知られている。プロアントシアニジンは、ヒトの体内では、生成することのできない物質である。

## 【0015】

本発明の肝臓内脂質蓄積抑制剤に含有されるプロアントシアニジンの由来は特に限定されず、植物由来の粗製または精製プロアントシアニジンあるいは合成のプロアントシアニジンを使用することが可能である。具体的には、上記植物の樹皮、果実もしくは種子の粉砕物、またはこれらの抽出物のような食品原料をそのまま使用することが簡便である。特に、松樹皮の抽出物を用いることが好ましい。松樹皮抽出物には、プロアントシアニジンとして重合度が2以上の縮重合体が含有され、さらにカテキン（後述）などが含有される。特に、プロアントシアニジンとして重合度が低い縮重合体を多く含む松樹皮抽出物が好ましく用いられる。重合度の低い縮重合体としては、重合度が2~30の縮重合体（2~30量体）が好ましく、重合度が2~10の縮重合体（2~10量体）がより好ましく、重合度が2~4の縮重合体（2~4量体）がさらに好ましい。本明細書では、上記の重合度が2~4の重合体を、オリゴメリック・プロアントシアニジン（oligomeric proanthocyanidin、以下「OPC」という）という。松樹皮は、他の植物に比べてOPCに富むため、本発明においてプロアントシアニジンの原料として好ましく用いられる。

## 【0016】

プロアントシアニジンは、肝臓内の脂質の蓄積を抑制することができ、種々の肝臓の疾患の予防および治療に効果的に作用する。

## 【0017】

以下、OPCを豊富に含む松樹皮を原料植物として用いた例を挙げて、プロアントシアニジンを主成分とする抽出物の調製方法を説明する。

## 【0018】

松樹皮抽出物としては、フランス海岸松 (Pinus Martima)、カラマツ、クロマツ、アカマツ、ヒメコマツ、ゴヨウマツ、チョウセンマツ、ハイマツ、リュウキュウマツ、ウツクシマツ、ダイオウマツ、シロマツ、カナダのケベック地方のアネダなどのマツ目に属する植物の樹皮の抽出物が好ましく用いられる。中でも、フランス海岸松 (Pinus Martima) の樹皮抽出物が好ましい。

## 【0019】

フランス海岸松は、南仏の大西洋沿岸の一部に生育している海洋性松をいう。このフランス海岸松の樹皮は、プロアントシアニジン、有機酸、ならびにその他の生理活性成分などを含有し、その主要成分であるプロアントシアニジンに、活性酸素を除去する強い抗酸化作用があることが知られている。

## 【0020】

松樹皮抽出物は、上記の松樹皮を水または有機溶媒で抽出して得られる。水を用いる場合には、温水または熱水を用いることが好ましい。抽出に用いる有機溶媒としては、食品あるいは薬剤の製造に許容される有機溶媒が用いられ、例えば、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、1-ブタノール、2-ブタノール、アセトン、ヘキサン、シクロヘキサン、プロピレングリコール、含水エタノール、含水プロピレングリコール、エチルメチルケトン、グリセリン、酢酸メチル、酢酸エチル、ジエチルエーテル、ジクロロメタン、食用油脂、1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタン、および1, 1, 2-トリクロロエテンが挙げられる。これらの水および有機溶媒は単独で用いてもよいし、組合わせて用いてもよい。特に、熱水、含水エタノール、および含水プロピレングリコールが好ましく用いられる。食品、医薬品に用いるときの安全性の観点からは、エタノール、水、およびこれらの混合物が好適に用いられる。

## 【0021】

松樹皮からプロアントシアニジンを抽出する方法は、特に限定されないが、例えば、上記溶媒を用いた加温抽出法、超臨界流体抽出法などが用いられる。

## 【0022】

超臨界流体抽出法は、物質の気液の臨界点 (臨界温度、臨界圧力) を超えた状態の流体である超臨界流体を用いて抽出を行う方法である。超臨界流体としては、二酸化炭素、エチレン、プロパン、亜酸化窒素 (笑気ガス) などが用いられ、二酸化炭素が好ましく用いられる。

## 【0023】

超臨界流体抽出法は、目的成分を超臨界流体によって抽出する抽出工程および目的成分と超臨界流体とを分離する分離工程からなる。分離工程では、圧力変化による抽出分離、温度変化による抽出分離、または吸着剤・吸収剤を用いた抽出分離のいずれを行ってもよい。

## 【0024】

また、エントレーナー添加法による超臨界流体抽出を行ってもよい。この方法は、超臨界流体に、例えば、エタノール、プロパノール、*n*-ヘキサン、アセトン、トルエン、その他の脂肪族低級アルコール類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、またはケトン類を2~20W/V%程度添加し、得られた抽出流体で超臨界流体抽出を行うことによって、OPC、カテキン類 (後述) などの目的とする被抽出物の抽出流体に対する溶解度を飛躍的に上昇させる、あるいは分離の選択性を増強させる方法であり、効率的に松樹皮抽出物を得る方法である。

## 【0025】

超臨界流体抽出法は、比較的低い温度で操作できるため、高温で変質・分解する物質にも適用できるという利点；抽出流体が残留しないという利点；および溶媒の循環利用が可能であり、脱溶媒工程などが省略でき、工程がシンプルになるという利点がある。

## 【0026】

また、松樹皮からの抽出は、上記の方法以外に、液体二酸化炭素回分法、液体二酸化炭素還流法、超臨界二酸化炭素還流法などにより行ってもよい。

## 【0027】

松樹皮からの抽出は、複数の抽出方法を組み合わせてもよい。複数の抽出方法を組み合わせることにより、種々の組成の松樹皮抽出物を得ることが可能となる。

## 【0028】

上記抽出により得られた松樹皮抽出物は、限外濾過、あるいは吸着性担体（ダイヤイオンHP-20、Sephadex-LH20、キチンなど）を用いたカラム法またはバッチ法により精製を行なうことが安全性の面から好ましい。

## 【0029】

本発明において、プロアントシアニジンを含む松樹皮抽出物は、具体的には、以下のような方法により調製されるが、これは例示であり、この方法に限定されない。

## 【0030】

フランス海岸松の樹皮1kgを、塩化ナトリウムの飽和溶液3Lに入れ、100℃にて30分間抽出し、抽出液を得る（抽出工程）。その後、抽出液を濾過し、得られる不溶物を塩化ナトリウムの飽和溶液500mLで洗浄し、洗浄液を得る（洗浄工程）。この抽出液と洗浄液とを合わせて、松樹皮の粗抽出液を得る。

## 【0031】

次いで、この粗抽出液に酢酸エチル250mLを添加して分液し、酢酸エチル層を回収する工程を5回行う。回収した酢酸エチル溶液を合わせて、無水硫酸ナトリウム200gに直接添加して脱水する。その後、この酢酸エチル溶液を濾過し、濾液を元の5分の1量になるまで減圧濃縮する。濃縮された酢酸エチル溶液を2Lのクロロホルムに注ぎ、攪拌して得られる沈殿物を濾過により回収する。その後、この沈殿物を酢酸エチル100mLに溶解した後、再度1Lのクロロホルムに添加して沈殿させる操作を2回繰り返す洗浄工程を行う。この方法により、例えば、2～4量体のOPCを20重量%以上含み、かつカテキン類を5重量%以上含有する、約5gの松樹皮抽出物を得ることができる。ここで、抽出物中の特定の成分の含有量は、抽出物の乾燥重量を基準とした値である。以下、同様である。

## 【0032】

本発明の肝臓内脂質蓄積抑制剤においてプロアントシアニジンを含む材料として代表的に用いられる上記の原料植物からの抽出物、特に松樹皮抽出物には、上述のように、重合度が2以上の縮重合体が含まれ、その重合度が低い縮重合体、特にOPCを多く含むものが好ましく用いられる。

## 【0033】

上記松樹皮のような原料植物に由来する抽出物は、プロアントシアニジンを85重量%未満、好ましくは80重量%以下を含有することが好ましい。抽出物中のOPCの含有量は、好ましくは30重量%以上である。上記プロアントシアニジンの量が85重量%以上の場合、肝臓内脂質蓄積抑制作用が得られにくくなることがある。この理由は明らかではないが、プロアントシアニジンは自己酸化重合を起こしやすいため、特に効果の高いOPCの含有量が減少し、全体としての効果が減じることが考えられる。抽出物中に、5量体以上のプロアントシアニジンが10重量%以上、好ましくは15重量%以上含有されている場合には、その効果がさらに高められる。このようなプロアントシアニジンを含む抽出物としては、松樹皮抽出物が好ましく用いられる。

## 【0034】

上記松樹皮抽出物などの植物抽出物には、プロアントシアニジン、特にOPCとともにカテキン (catechin) 類が含まれることが好ましい。カテキン類とは、ポリヒドロキシフラバン-3-オール類の総称である。カテキン類としては、(+)-カテキン (狭義のカテキンといわれる)、(-)-エピカテキン、(+)-ガロカテキン、(-)-エピガロカテキン、エピガロカテキンガレート、エピカテキンガレート、アフゼレキンなどが知られている。

#### 【0035】

上記松樹皮のような原料植物由来の抽出物からは、上記の(+)-カテキンの他、ガロカテキン、アフゼレキン、(+)-カテキンの3-ガロイル誘導体、およびガロカテキンの3-ガロイル誘導体が単離されている。カテキン類には、発癌抑制作用、動脈硬化予防作用、脂肪代謝異常の抑制作用、血圧上昇の抑制作用、血小板凝集抑制作用、抗アレルギー作用、抗ウイルス作用、抗菌作用、虫歯予防作用、口臭防止作用、腸内細菌叢正常化効果、活性酸素やフリーラジカルの消去作用、抗酸化作用などがあることが知られている。また、カテキン類には、血糖の上昇を抑制する抗糖尿病効果があることが知られている。カテキン類は、単独では水溶性が乏しく、その生理活性が低いが、OPCの存在下で水溶性が増すと同時に、活性化する性質があり、OPCとともに摂取することで効果的に作用する。

#### 【0036】

カテキン類は、上記原料植物抽出物に、5重量%以上含有されていることが好ましい。より好ましくは、OPCを30重量%以上含有する原料植物抽出物に、カテキン類が5重量%以上含有されるように調整される。例えば、松樹皮抽出物のカテキン類含量が5重量%未満の場合、5重量%以上となるように該カテキン類を添加してもよい。OPCを30重量%以上含有し、かつカテキン類を5重量%以上含有する松樹皮抽出物を用いることが最も好ましい。

#### 【0037】

##### (II) 機能性成分

本発明の肝臓内脂質蓄積抑制剤に含有され得る上述の機能性成分としては、アスコルビン酸またはその誘導体、ムコ多糖類、アミノ糖、フラボノイド類、アスコルビン酸以外のビタミン類、水溶性食物繊維などが挙げられる。

#### 【0038】

アスコルビン酸またはその誘導体は、松樹皮抽出物中のプロアントシアニジン、特にOPCの効果をより効率よく発揮させることができる。アスコルビン酸の誘導体としては、通常、食品添加物として用いられるアスコルビン酸の誘導体が用いられ得、それには例えば、アスコルビン酸グリコシド、アスコルビン酸ナトリウム、アスコルビン酸マグネシウムなどがある。アスコルビン酸を豊富に含む天然素材 (例えば、レモン、オレンジ、アセロラなどの果実由来の天然素材、あるいは、ブロッコリー、メキャベツ、ピーマン、コマツナ、カリフラワーなどの野菜由来の天然素材) を利用することも可能である。

#### 【0039】

アスコルビン酸を上記OPCとともに摂取すると、アスコルビン酸の吸収率や生理活性の持続性が高くなることが知られている。本発明では、血管の保護、特に血管の柔軟性と強度の増強や血中のコレステロールを低下させる目的で、アスコルビン酸またはその誘導体を含有させる。特に、アスコルビン酸は、血管だけでなくあらゆる組織の構成タンパク質であるコラーゲンの合成を促進する作用、ストレス (特に、酸化ストレス) を軽減する作用、抗血栓作用、および免疫力を高める作用があることが知られているため、血管保護や血液の流動性の改善効果だけでなく、生体内全体の組織を改善する効果がある。

#### 【0040】

本発明の肝臓内脂質蓄積抑制剤がアスコルビン酸またはその誘導体を含有する場合は、該抑制剤中のプロアントシアニジンに対して、重量比で、好ましくは1:0.1~1:100、より好ましくは1:0.2~1:50となるように、含有される。しかし、アスコルビン酸の量は、上記の比率を超える量であっても差し支えない。



## 【0041】

上記機能性成分のうち、ムコ多糖類、アミノ糖などは、プロアントシアニジンと同様に肝臓内脂質蓄積抑制作用を有する。アスコルビン酸以外のビタミン類としては、ビタミンA、ビタミンB群、ビタミンK、ビタミンEなどがある。水溶性食物繊維は、さらに付加的な機能を付与する働きを有し、該食物繊維としては、難消化性デキストリンなどがある。

## 【0042】

上記機能性成分のうち、特に、血糖値、血中脂質、および高血圧を抑制する作用を有する成分、抗血栓作用、抗炎症作用、抗腫瘍作用など、細胞接着因子との関わりの深い疾病疾患を予防する効果を有する成分が好適に含有され得る。このような成分としては、例えば、含硫有機化合物、ビタミンB群、ビタミンK、ビタミンE、キチンおよびその誘導体、キトサンおよびその誘導体、ムコ多糖類、アミノ糖、コラーゲンなどがあり、血管の保護作用および抗酸化作用を有するヘスペリジン、ケルセチン、ルチン、これらの誘導体なども好適に用いられ得る。

## 【0043】

## (III) その他の成分

本発明の肝臓内脂質蓄積抑制剤に含有され得る栄養成分は、特に限定されないが、例えば、ローヤルゼリー、プロテイン、ミネラル、レシチン、クロレラ末、アシタバ末、モロヘイヤ末などがある。さらに、ステビア末、抹茶パウダー、レモンパウダー、はちみつ、還元麦芽糖、乳糖、糖液、調味料などを加えて味を整えてもよい。

## 【0044】

本発明の肝臓内脂質蓄積抑制剤に含有され得る添加剤としては、賦形剤、増量剤、結合剤、増粘剤、乳化剤、滑沢剤、湿潤剤、懸濁剤、着色料、香料、食品添加物などがある。

## 【0045】

## (IV) 肝臓内脂質蓄積抑制剤

本発明の肝臓内脂質蓄積抑制剤は、上記プロアントシアニジン、および必要に応じてカテキン、各種機能性成分、栄養成分、添加剤などを含有する。具体的には、これらの成分を用いて、通常、当業者が行う加工を施し、各種の形状に調製される。

## 【0046】

例えば、プロアントシアニジンを含む松樹皮抽出物に賦形剤などを加えて、錠剤もしくは丸剤などの形状に成形してもよく、あるいは、成形せずに、散剤の形態や、その他の形態としてもよい。その他の剤型としては、ハードカプセル、ソフトカプセルなどのカプセル剤、粉末剤、顆粒剤、液剤、ペーストなどがあり、ティーバッグ状、飴状などに加工することも可能である。

## 【0047】

本発明の肝臓内脂質蓄積抑制剤の摂取方法は、特に限定されない。本発明の肝臓内脂質蓄積抑制剤を、その形状または好みに応じて、そのまま飲食しても良いし、あるいは水、湯、牛乳などに溶いて飲んでも良いし、成分を浸出させたものを飲んでも良い。

## 【0048】

本発明の肝臓内脂質蓄積抑制剤は、プロアントシアニジンを目的に応じて任意の割合で含有する。例えば、食品または医薬品とする場合には、好ましくは該抑制剤中にプロアントシアニジンを0.001重量%~50重量%、より好ましくは0.005重量%~20重量%の割合で含有する。

## 【0049】

本発明の肝臓内脂質蓄積抑制剤の摂取量は、その効果を得るためには、1日あたりの摂取量がプロアントシアニジンとして0.001~1.0g、好ましくは0.02g~0.5g、より好ましくは0.04g~0.3gである。

## 【実施例】

## 【0050】

以下に実施例を挙げて本発明を説明するが、本発明がこの実施例により制限されないこ

とはいうまでもない。

#### 【0051】

##### (実施例1)

プロアントシアニジンを含む75重量%の割合で含有し、カテキンを10重量%の割合で含有する松樹皮抽出物（OPC含有量40重量%、5量体以上のプロアントシアニジン含有量35重量%；株式会社東洋新薬製）を用いて下記のように肝臓内脂質蓄積抑制作用を評価した。

#### 【0052】

4週齢のSDラット（株式会社日本チャールズリバー）24匹を基本飼料（MF飼料、オリエンタル酵母工業株式会社）で1週間馴化した。次いで、血中の全コレステロール量を測定キット（コレステロールE-テストワコー、和光純薬株式会社）で測定し、各群の平均値がほぼ同等となるように4群に分けた。次いで、コレステロールを1重量%、コール酸ナトリウムを0.25重量%、そしてコーンオイルを10重量%の割合となるように基本飼料に添加し、さらにこれに松樹皮抽出物を0.2重量%または2.0重量%となるように加えて2種の試験飼料とした。これらの試験飼料のうちの1種を、上記のうち1群のラットに自由摂取させ、他の1種の試験飼料をもう1群のラットに自由摂取させた。残りの2群のうち1群を対照として、上記試験飼料と同様であるが松樹皮抽出物のみを含有しない試験飼料（陽性飼料とする）を同様に自由摂取させた。さらに、残りの1群には、基本飼料を同様に自由摂取させた。

#### 【0053】

摂取開始から28日目に各ラットより肝臓を摘出し、Folchらの方法（非特許文献1）によって、肝臓組織中の脂質成分を抽出し、前記測定キットによって全コレステロール量を測定した。さらに、肝臓内のトリグリセライドについても測定キット（トリグリセライドG-テストワコー、和光純薬工業株式会社）を用いて測定を行った。それらの結果を表1に示す。

#### 【0054】

##### 【表1】

	飼料の種類			
	試験飼料		陽性飼料	基本飼料
松樹皮抽出物含有量 (重量%)	0.2	2.0	-	-
コレステロール含有量 (mg/g・肝臓)	12.6±1.3	13.0±1.4	20.7±6.4	5.3±2.9
トリグリセライド含有量 (mg/g・肝臓)	186.6±17.2	148.4±39.5	222.8±27.8	46.7±4.6

数値は平均値±標準偏差

#### 【0055】

表1の結果より、プロアントシアニジンを含む松樹皮抽出物を含有する本発明の肝臓内脂質蓄積抑制剤は、松樹皮抽出物を含有しない陽性飼料の群に比べ肝臓内のコレステロール並びにトリグリセライドが減少していることがわかる。すなわち、本発明の肝臓内脂質蓄積抑制剤は、肝臓内への脂質の蓄積を抑制し、肝臓内のコレステロールおよびトリグリセライドの量を減少させることが可能である。従って、本発明の肝臓内脂質蓄積抑制剤を用いると、脂肪肝や肝硬変の予防が期待でき、肝臓の代謝を正常に維持することができると思われる。

#### 【0056】

同様の試験を、松樹皮抽出物ではなく、プロアントシアニジンを含む90重量%の割合で含有するブドウ種子抽出物を用いて行ったところ、同様に肝臓内脂質蓄積抑制効果が得られたが、その作用はプロアントシアニジン含有量が75重量%である上記松樹皮抽出物の場合に比べてやや低かった。

【産業上の利用可能性】

【0057】

本発明によれば、プロアントシアニジンを含む肝臓内脂質蓄積抑制剤が得られる。この抑制剤は、肝臓内への脂質の蓄積を抑制し、肝臓内のコレステロール量ならびに中性脂肪量を減少させることができる。この肝臓内脂質蓄積抑制剤は、医薬品、飲食物などに使用することができる。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 肝臓内への脂肪の蓄積を抑制する成分を含む肝臓内脂質蓄積抑制剤を提供すること。

【解決手段】 プロアントシアニジンを含む肝臓内脂質蓄積抑制剤。

【選択図】 なし

特願 2003-386675

出願人履歴情報

識別番号

[398028503]

1. 変更年月日

1998年 4月 6日

[変更理由]

新規登録

住 所

福岡県福岡市博多区博多駅前2丁目19番27号 九勸リクル  
ート博多ビル6階

氏 名

株式会社東洋新薬

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record.**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**